

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-221317

(43) Date of publication of application : 04.09.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/557

// C07D233/78

C07D307/935

C07D493/08

(21)Application number : 63-045622

(71)Applicant : UENO SEIYAKU OYO
KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 26.02.1988

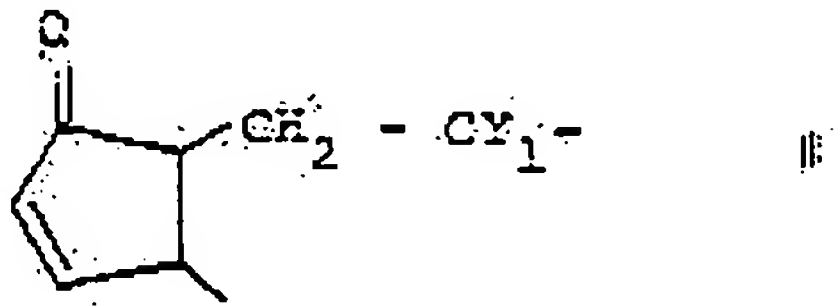
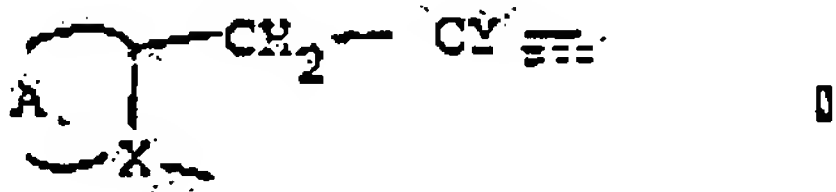
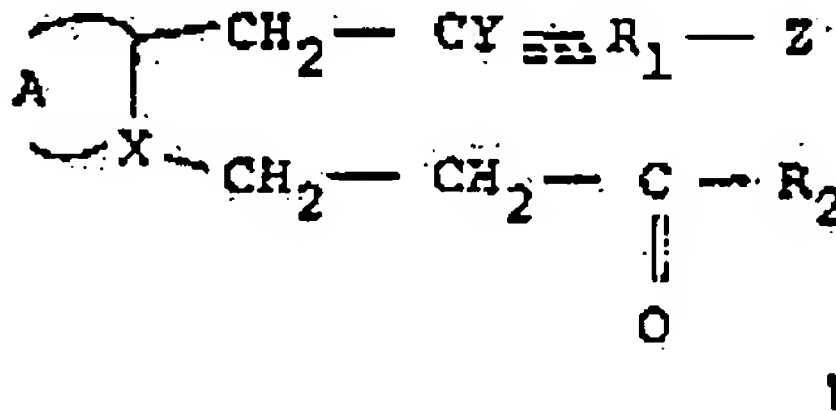
(72)Inventor : UENO TAKASHI
KUNO YUKO

(54) STABILIZATION OF 13,14-DIHYDRO-15-KETOPROSTAGLANDINS

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a stabilized composition of the subject compounds having physiological activity, by converting the 13,14-dihydro-15-ketoprostaglandins and etherified cyclodextrins into an intimate mixture.

CONSTITUTION: At least one of compounds expressed by formula I [formula II is formula III (Y1 is 0, 1 or 2 H atoms. or oxo groups), etc.; R1 is lower aliphatic hydrocarbon residue; R2 is (substituted) lower aliphatic hydrocarbon residue (substituent group is OH, halogen, etc.); Z is hydroxymethylcarbonyl, etc.] and salts thereof is brought into contact with etherified cyclodextrins (e.g., methylcyclodextrin or ethylcyclodextrin) in a solvent (e.g., water, methanol or ethanol) capable of at least partially dissolving at least one thereof and the solvent is then removed to provide an intimate mixture.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

平1-221317

⑤ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)9月4日
 A 61 K 31/557 7375-4C
 // C 07 D 233/78 7624-4C
 307/935 7252-4C
 493/08 B-7431-4C 審査請求 未請求 請求項の数 4 (全13頁)

⑭ 発明の名称 13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類の安定化

⑰ 特 願 昭63-45622

⑱ 出 願 昭63(1988)2月26日

⑲ 発 明 者 上 野 隆 司 京都府京都市左京区下鴨宮崎町2-23
 ⑲ 発 明 者 久 能 祐 子 兵庫県宝塚市逆瀬台1丁目11-4-603
 ⑲ 出 願 人 株式会社上野製薬応用 大阪府大阪市東区高麗橋2丁目31番地
 研究所
 ⑲ 代 理 人 弁理士 青 山 蓂 外1名

明 細 書

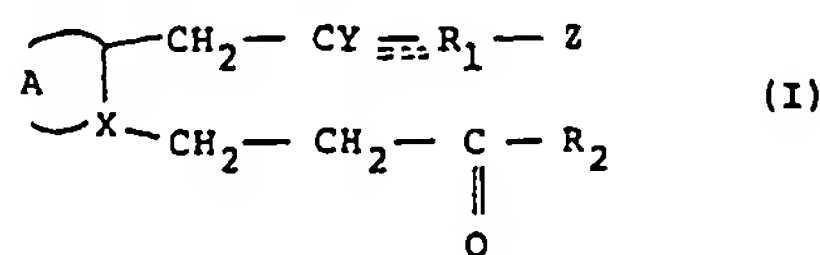
1. 発明の名称

13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタ
 グランジン類の安定化

2. 特許請求の範囲

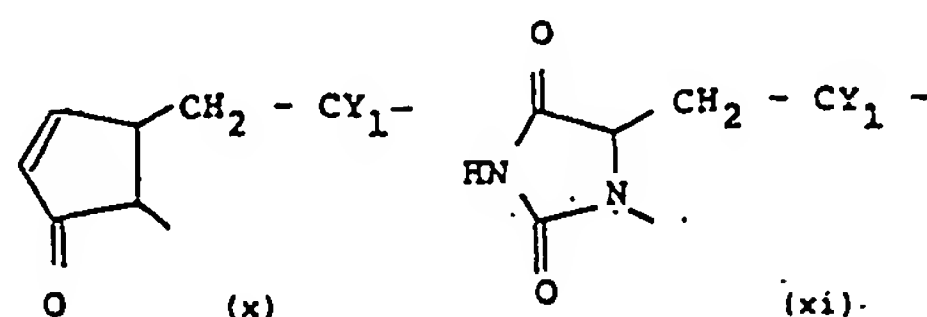
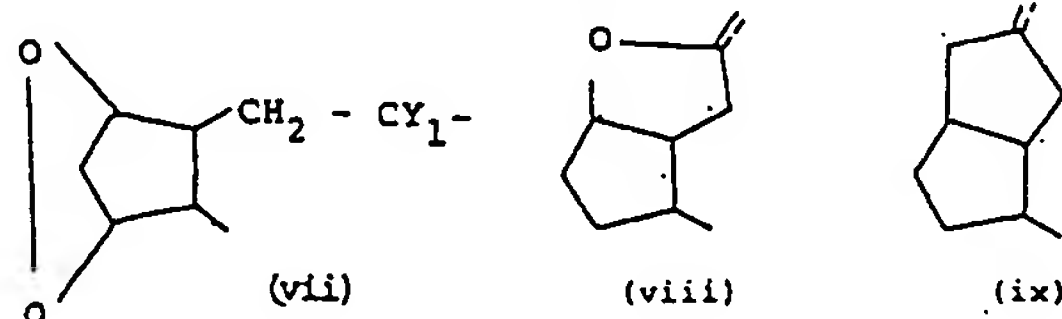
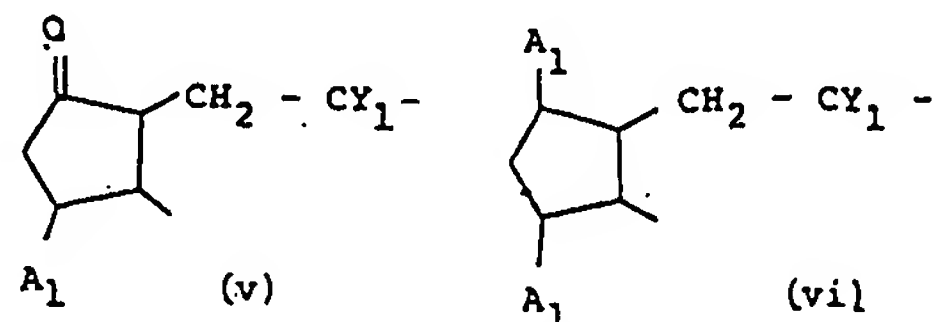
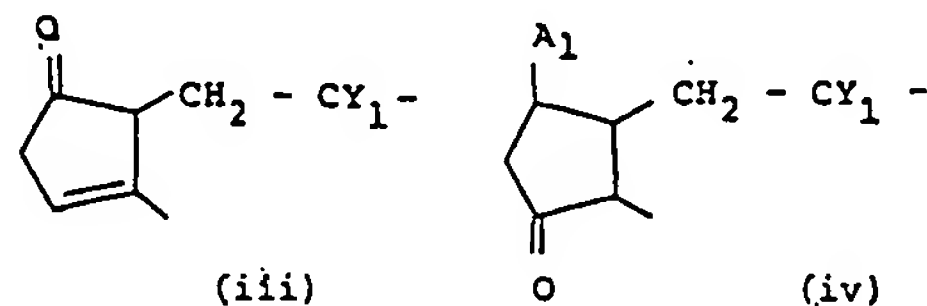
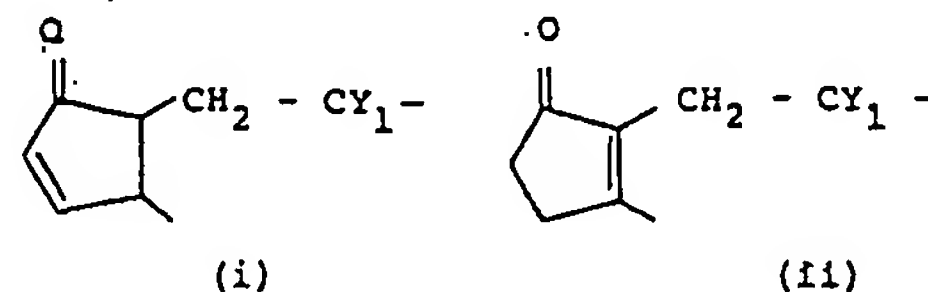
(1) 13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロス
 タグランジン類の少なくとも1種と、医薬的に許
 容されるエーテル化シクロデキストリン類との緊
 密混合物からなる、安定な13, 14-ジヒドロ
 -15-ケトプロスタグランジン組成物。

(2) 13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロス
 タグランジン類が、一般式



[式中、 A $\text{CH}_2 - \text{CY} \equiv$ は下記の式から

選ばれた基



A₁はヒドロキシ基、メチル基またはヒドロキシメチル基、Y₁は0、1または2個の水素またはオキシ基、Zはヒドロキシメチルカルボニル基、カルボキシ基またはその誘導体、R₁は飽和または不飽和の低級脂肪族炭化水素残基、R₂は所望によりヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシフェニルまたはフェノキシで置換されていてもよい飽和または不飽和の低級脂肪族炭化水素残基、nは1重、2重または3重結合を意味する]で示される化合物またはその塩である、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) 13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類とエーテル化シクロデキストリン類とを、これらの少なくとも一方を少なくとも部分的に溶解する溶媒中で接触させることからなる、13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類の安定化方法。

(4) エーテル化シクロデキストリン類からなる、13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類の安定化剤。

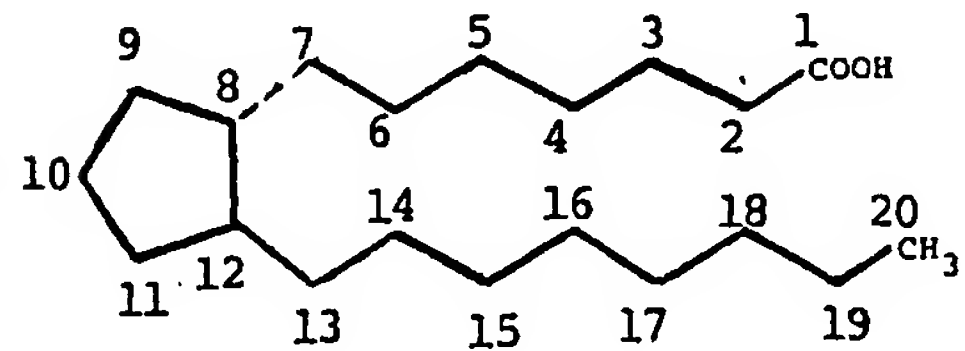
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

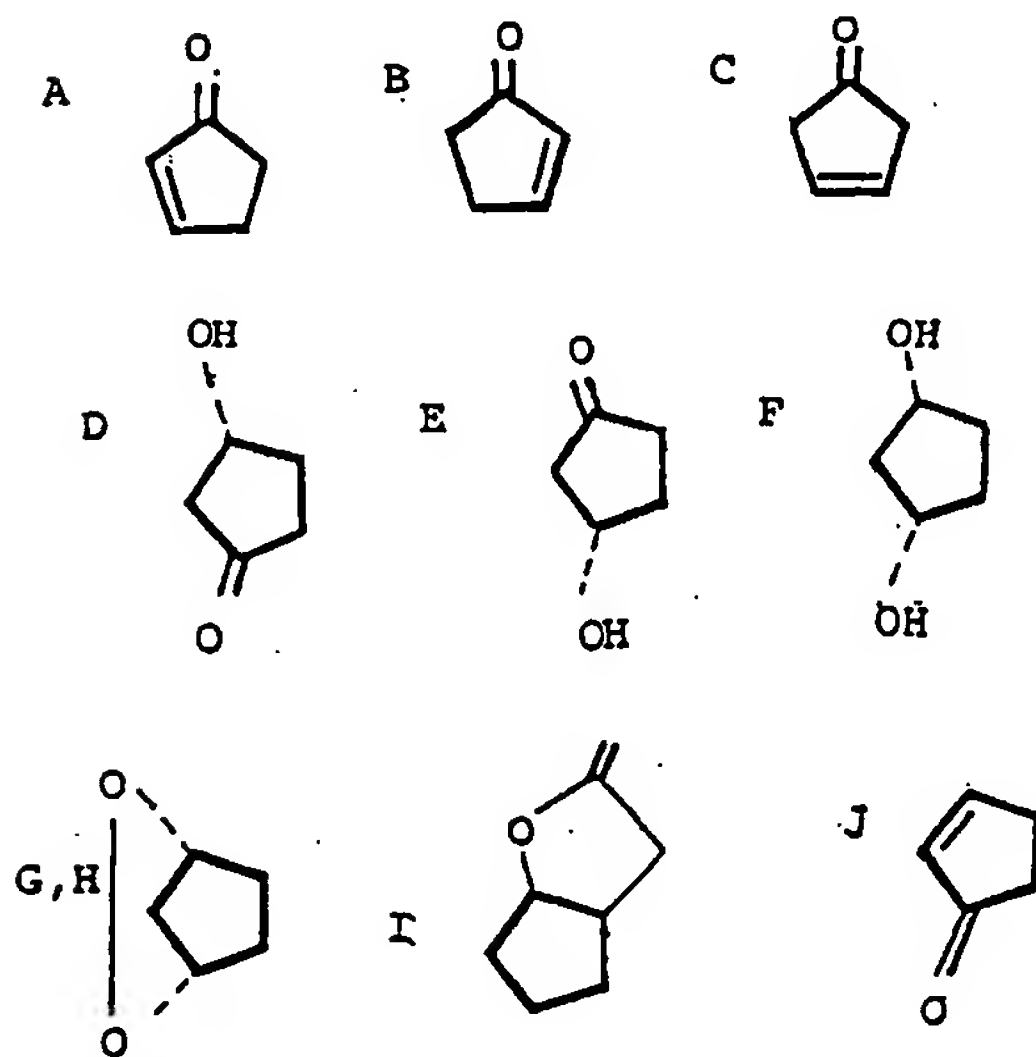
この発明は、13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類の安定化に関するものである。上記化合物は、医薬として広範な用途を有する。

[従来の技術]

プロスタグランジン(以下、PGと略記することがある)の語は、ひとおよび動物の組織や臓器に含まれる多様な生理作用を示す一群の脂肪酸に与えられた名称である。天然に存在するPG類は、下式で示されるプロスタン酸



を基本骨格とするが、合成品の中には上記骨格に修飾を加えたものも含まれる。天然のPG類は、上記骨格の5員環部分の構造にしたがって、



等に分類され、側鎖の2重結合とOH基にしたがって、

1類 15-OH

2類 5,6-不飽和-15-OH

3類 5,6-不飽和-17,18-不飽和-15-OH

のように分類される。なお、13,14位はすべて不飽和となっている。

また、生理作用を有するPG自体ではないが、その代謝産物として、13,14-ジヒドロ-15-ケトPGD₂、同じくPGE₂および同じくPGF_{2α}の存在が知られている。

上記のように、PG類は広範な生理作用を示すので、それぞれの作用に応じて医薬としての用途があるが、一般にPG類は不安定であるという欠点を有する。この欠点を改善するために種々の研究が行なわれた結果、PG類をシクロデキストリンと包接体を形成させると、安定化することが既に報告されている(特公昭50-3362号、54-43569号、54-43570号および61-24369号)。またPGEについてはシクロデキストリンと同様にエーテル化シクロデキストリンが安定化に役立つことが報告されている(特開昭59-10525号)。

[発明が解決しようとする問題点]

この発明者は、従来医薬としての用途をもたないと考えられていた13,14-ジヒドロ-15-ケトPG類に生理作用があることを見出したの

で、上記公知技術の教示にしたがって、シクロデキストリンによりこれらを安定化させようと試みた。しかし、これらはシクロデキストリンによっては安定化しないことが実験の結果確認された。このことは、13,14-不飽和-15-ヒドロキシ型PGの安定化技術から13,14-ジヒドロ-15-ケトPGの安定化が予測できないことを示している。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで、この発明者は、13,14-ジヒドロ-15-ケートPG類を安定化する物質について広く探索した結果、エーテル化されたシクロデキストリンがこのような安定化および溶化に役立つことを見出した。シクロデキストリンとエーテル化シクロデキストリンの構造の類似性からみて、シクロデキストリンが安定化に役立たない場合にエーテル化シクロデキストリンが安定化に役立つことは意外なことである。13,14-ジヒドロ-15-ケートPG類とエーテル化シクロデキストリンとは、付加物を作るようであり、従来13,1

4-不飽和-15-ヒドロキシ型PG類がシクロデキストリンと包接化合物を作ると報告されていることから、この場合にも包接化合物を作っている可能性が強いと考えられる。

〔発明の構成〕

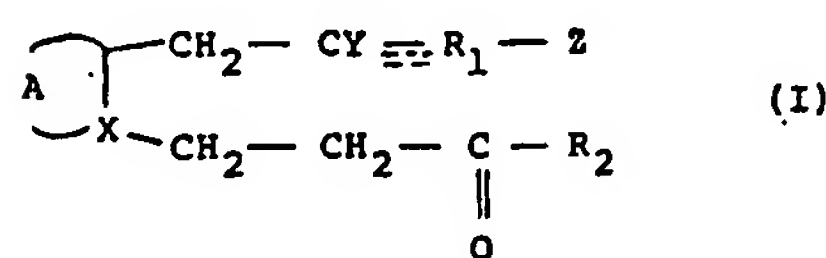
この発明は、13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジンの少なくとも1種と、医薬的に許容されるエーテル化シクロデキストリン類との緊密混合物からなる、安定な13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン組成物、

13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類とエーテル化シクロデキストリン類とを、これらの少なくとも一方を少なくとも部分的に溶解する溶媒中で接触させることからなる、13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン類の安定化方法、および

エーテル化シクロデキストリン類からなる、
3,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグラン
ジン類の安定化剤
を提供するものである。

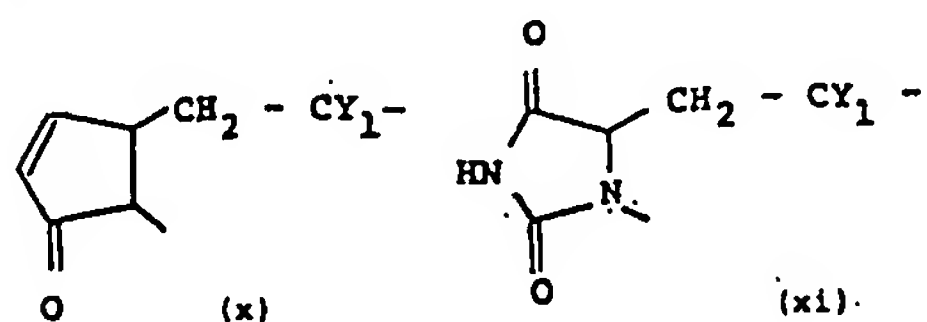
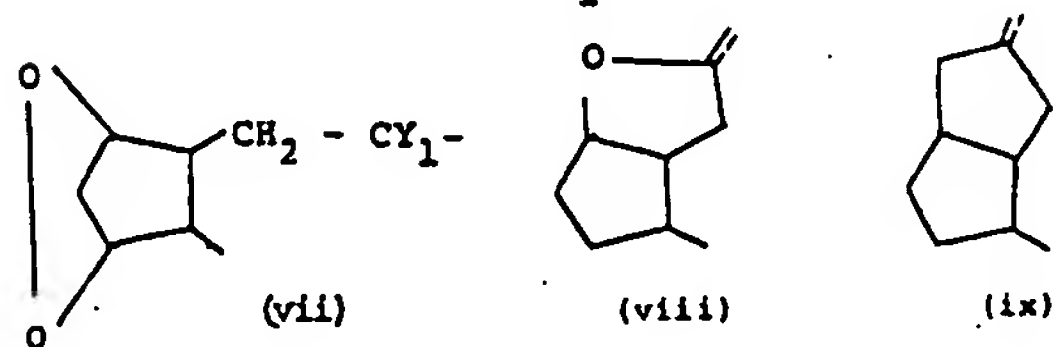
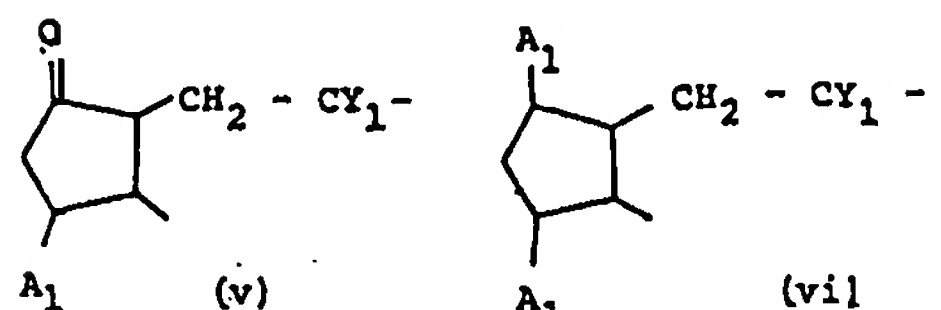
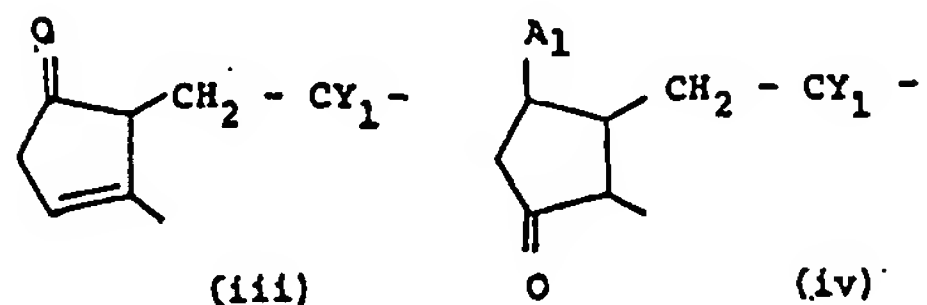
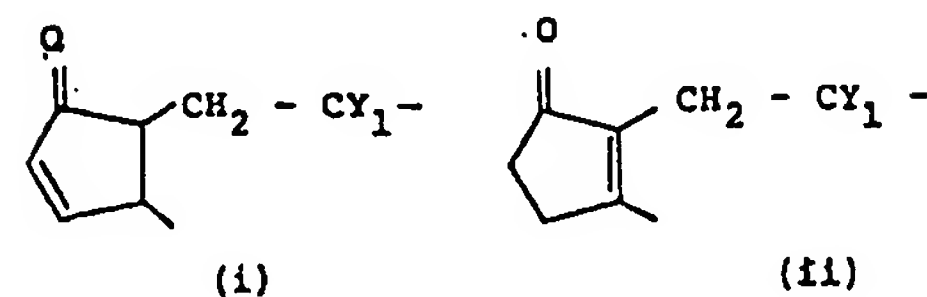
〔好ましい実施態様〕

上記 13, 14 - ジヒドロ - 15 - ケト PG 類
として好ましい化合物は、下記一般式(1)で示さ
れるものである。



[式中、 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{A} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CY} \text{---} \\ | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$ は下記の式から

選ばれた基



A₁はヒドロキシ基、メチル基またはヒドロキシメチル基、Y₁は0、1または2個の水素またはオキソ基、Zはヒドロキシメチルカルボニル基、カルボキシ基またはその誘導体、R₁は飽和または不飽和の低級脂肪族炭化水素残基、R₂は所望によりヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシフェニルまたはフェノキシで置換されていてもよい飽和または不飽和の低級脂肪族炭化水素残基、nは1重、2重または3重結合を意味する]

本発明のPGE類の命名に際しては式(A)に示したプロスタノ酸の番号を用いる。

前記式(A)はC-20の基本骨格のものであるが、本発明では炭素数がこれによって限定されるものでない。骨子となる炭素の番号は、カルボン酸を1とし5員環に向って順に2~7までをα鎖上の炭素に、8~12までを5員環の原子に、13~20までをω鎖上の炭素に付しているが、炭素数がα鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し、α鎖上で増加する場合、2位にカルボキシ基(1位)に代る置換基がついたものとして命

名し、ω鎖上で減少する場合20位から炭素の番号を順次減じ、ω鎖上で増加する場合、21番目以降の炭素原子は20位の置換基として命名する。R₁およびR₂が分枝を有する炭化水素である場合の枝の炭素原子は置換基として命名する。

上記式(1)において、Zで示されるカルボキシ基の誘導体としては、カルボキシ基の保護基として用いられるエステルおよびアミドが含まれる。エステルとしては、脂肪族エステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第3級ブチルエステル、ペンチルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル、ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、エチニルエステル、プロビニルエステル等の低級アルキニルエステル、メトキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ低級アルキルエステル、および芳香族エステル、例えばフェニルエステル、トリルエステル、第3級ブチ

ルフェニルエステル、サリチルエステル、3,4-ジメトキシフェニルエステル等の置換されていてもよいアリアルエステル、ベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリアル低級アルキルエステルが含まれる。アミドとしては、メチルアミド、エチルアミド等の低級アルキルアミド、メタンスルホニルアミド、エタンスルホニルアミド等の低級アルキルスルホニルアミドが含まれる。

R₁およびR₂で示される飽和・不飽和低級脂肪族炭化水素残基としては、好ましくは直鎖部分の炭素原子数6個以下で側鎖がある場合各側鎖の炭素原子数3個以下の直鎖または分枝脂肪族炭化水素残基が含まれ、また一部もしくは全部が環状をなすものも含まれる。R₁として好ましい基の例は、-(CH₂)_n-、-(CH₂)₂CH=CH-、-(CH₂)₂CH(CH₂)CH₂-、=CH(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-CH=CH-、-CH=CH-(CH₂)_n-等であり、R₂として好ましい基の例は、-(CH₂)_n-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH

)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆CH(CH₂)CH₂-、-C(CH₂)₂(CH₂)_n-、-CH₂CH(CH₂)₂(CH₂)_n-、-CH₂CH(CH₂)(CH₂)_n-、-C(CH₂)(OCH₂)(CH₂)_n-、-C(CH₂)₂CH₂O(CH₂)_n-、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂CH(CH₂)(CH₂)₂CH=CH(CH₂)CH₂-、-CH(CH₂)CH₂C≡CCH₂-、フェニル、フェノキシ等である。なお、R₂が置換基として有し得る低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ等が含まれ、ハロゲンとしては、フルオロ、クロロ、ブロモ等が含まれる。上記環および側鎖の立体配置は、天然のPGE類に見られる立体配置および天然以外の立体配置の何れでもよく、またこれらの混合物でもよい。

上記式(1)において、Zがカルボキシ基を示す化合物は、塩の形で存在し得る。このような塩としては、医薬的に許容される非毒性塩が好ましく、これには無機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、

マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および有機塩基との塩、例えばメチルアミン、トリメチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トロメタミン、リジン、プロカイン、カフェイン等との塩が含まれる。これらは、常法により対応する遊離酸から製造される。

上記式(1)の化合物には、例えば

13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGB,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGC,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD,類、

13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGD,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGI,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGI,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGI,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ,類、
13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ,類、
および

13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGJ,類、
が含まれる。

上記式(1)の化合物のうち代表的なものを例示すると次の通りである。

(1) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGA,メチルエステル

(2) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

A,イソプロピルエステル

(3) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

A,メチルエステル

(4) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

A,イソプロピルエステル

(5) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGA,メチルエステル

(6) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGA,イソプロピルエステル

(7) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGA,メチルエステル

(8) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGA,イソプロピルエステル

(9) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

A,

(10) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

B,メチルエステル

(11) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

B,イソプロピルエステル

(12) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

B,メチルエステル

(13) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

B,イソプロピルエステル

(14) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGB,メチルエステル

(15) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGB,イソプロピルエステル

(16) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGB,メチルエステル

(17) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20

-エチル-PGB,イソプロピルエステル

(18) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

B,

(19) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

C,メチルエステル

(20) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

C,イソプロピルエステル

(21) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

C,メチルエステル

(22) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG

- C, イソプロピルエステル
 (23) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGC, メチルエステル
 (24) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGC, イソプロピルエステル
 (25) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGC, メチルエステル
 (26) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGC, イソプロピルエステル
 (27) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 C,
 (28) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 D, メチルエステル
 (29) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 D, エチルエステル
 (30) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 D, エチルエステル
 (31) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 D, n-ブチルエステル
 (32) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-5,6
 -エチル-PGD, メチルエステル
 (42) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGD, エチルエステル
 (43) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGD, メチルエステル
 (44) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -エチル-PGD, エチルエステル
 (45) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20
 -メトキシエチル-PGD, メチルエステル
 (46) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 D,
 (47) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 E, エチルエステル
 (48) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 PGE, エチルエステル
 (49) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 PGE, n-ブチルエステル
 (50) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト
 -PGE, エチルエステル
 (51) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGE,
 エチルエステル
 (52) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 16R,S-フロロ-11-デヒドロキシ-11
 R-メチル-PGE, エチルエステル
 (53) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 16,16-ジメチルPGE, エチルエステル
 (54) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 19-メチル-PGE, メチルエステル
 (55) 1,3,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
 11-デヒドロキシ-11R-ヒドロキシメチル
 -PGE, メチルエステル
 (56) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 E,
 (57) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 E, メチルエステル
 (58) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
 E, イソプロピルエステル
 (59) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-Δ'-
 PGE, メチルエステル

- (60) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フロロ-PGE,エチルエステル
- (61) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-3,1
6-ジメチル-PGE,メチルエステル
- (62) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-ヒドロキシ-PGE,エチルエステル
- (63) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-19
-メチル-PGE,エチルエステル
- (64) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メトキシ-PGE,メチルエステル
- (65) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メトキシ- Δ^1 -PGE,メチルエステル
- (66) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,
16-ジメチル-20-メトキシ-PGE,メチ
ルエステル
- (67) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE,メチルエステル
- (68) 13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
20-エチル-PGE,エチルエステル
- (69) 13,14-ジヒドロ-6,15-ジケト-
20-エチル-PGE,メチルエステル
- (70) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE,メチルエステル
- (71) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGE,エチルエステル
- (72) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-n-プロピル-PGE,メチルエステル
- (73) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル
-PGE,メチルエステル
- (74) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
E,
- (75) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F, α エチルエステル
- (76) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F, α メチルエステル
- (77) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG
F, α エチルエステル
- (78) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-9 β
-ヒドロキシ-PGF, α メチルエステル
- (79) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フロロ-PGF, α
- (80) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フロロ-PGF, α
- (81) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16
R,S-フロロ-11-デヒドロキシ-11R-
メチル-PGF, α メチルエステル
- (82) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,
16-ジメチル-PGF, α エチルエステル
- (83) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-17
S-メチル-PGF, α エチルエステル
- (84) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α メチルエステル
- (85) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α
- (86) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α メチルエステル
- (87) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α エチルエステル
- (88) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α メチルエステル
- (89) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-PGF, α n-ブチルエステル
- (90) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-メチル-PGF, α メチルエステル
- (91) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-n-プロピル-PGF, α メチルエステル
- (92) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-n-ブチル-PGF, α メチルエステル
- (93) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-16R,S-フロロ-PGF, α
- (94) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-
エチル-16R,S-フロロ-PGF, α メチルエステル
- (95) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル
-PGF, α メチルエステル
- (96) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-20
-エチル-16R,S-フロロ-11-デヒドロキ
シ-11R-メチル-PGF, α メチルエステル
- (97) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGF, α

好ましい化合物が有する置換基を例示すると、次の通りである。3位、17位および/または19位の炭素原子に結合する置換基としては、例えば炭素数1~4のアルキル基があげられ、特にメチル基、エチル基があげられる。16位の炭素原子に結合する置換基としては、例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基、水酸基あるいは塩素、フッ素などのハロゲン原子があげられる。20位の置換基としては、飽和または不飽和の炭素数1~4のアルキル基、アルコキシ基またはアルコキシ置換基を有する炭素数1~4のアルキル基があげられる。9位および/または11位の炭素原子上に水酸基を有するPG類としてはPGD類、PGE類およびPGF類があげられるが、9位および/または11位の炭素原子に関する立体配置は α 、 β またはそれらの混合物であってもかまわない。

上記の化合物のうち、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PGD類は、例えば特願昭62-18821号に記載の方法によって製造することができ、また、13,14-ジヒドロ-15-ケート

ン酸、トリクロロ酢酸)混合無水物等が含まれる。活性エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、シアノメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル等が用いられる。活性アミドとしては、イミダゾール、ジメチルイミダゾール、トリアゾールとのアミドが用いられる。上記ヒドロキシ基における反応性誘導体としては、ハライド、スルホン酸(例えばメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸)エステル等が含まれる。上記アミノ基における反応性誘導体としては、アルデヒド(例えばアセトアルデヒド、イソペンタナール、ベンズアルデヒド)とのシッフ塩基、シリル化合物(例えばトリメチルシリルクロライド、トリメチルシリルアセトアミド)との反応生成物、燐化合物(例えば3塩化燐、オキシ塩化燐)との反応生成物等が用いられる。遊離のカルボン酸を用いる場合には、反応を縮合剤の存在下に行なうのが有利である。縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホ

-PGD類は特願昭62-18820号および特願昭62-65352号に記載の方法によって、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PGF類は特願昭62-107529号、特願昭62-235890号に記載の方法によって製造することができ、その他のものもこれらの方法を参考して製造できる。

また、式(1)においてZがカルボキシ基の誘導体である化合物は、例えば対応する遊離カルボン酸またはその反応性誘導体にアルコール類、アミン類またはそれらのヒドロキシ基もしくはアミノ基における反応性誘導体を反応させることにより製造される。上記カルボキシ基における反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性エステルおよび活性アミドが含まれる。そのうち酸ハライドとしては、酸クロライドが常用される。酸無水物としては、対称無水物および混合酸無水物が含まれ、後者には例えばジアルキル燐酸混合無水物、ジアルキル亜燐酸混合無水物、アルキル炭酸混合無水物、脂肪酸カルボン酸(例えばビバリ

リノエチルカルボイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボイミド、N-エチルベンズイソキサゾリウム塩、2-クロロ-1-メチルピリジニウム塩、N,N'-カルボニルイミダゾール、3塩化燐、オキシ塩化燐等が用いられる。この反応は通常溶媒中で行なわれる。溶媒としては、ジオキサン、メチレンクロライド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が用いられる。

この発明で使用するエーテル化シクロデキストリンとしては、メチルシクロデキストリン、エチルシクロデキストリン、プロピルシクロデキストリン、ジメチルシクロデキストリン、トリメチルシクロデキストリン等の低級アルキル化シクロデキストリン、低級アルケニル化シクロデキストリン、ヒドロキシエチルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等のヒドロキシ低級アルキル化シクロデキストリン、低級アルコキシ低級アルキル化シクロデキストリン、ベンジルシクロデキストリン等のアラルキル化シクロ

デキストリン、クロロエチルシクロデキストリン等のハロ低級アルキル化シクロデキストリン、シクロデキストリン・エピクロロヒドリンコポリマー等が含まれ、これらは公知であるか、または公知方法に準じて製造できる。

この発明において、緊密混合物とは、2種以上の物質が例えば固溶体のように微細に混合分散したものであって、例えば肉眼的に構成成分を識別し得ない混合物を意味する。なお、この発明にいう緊密混合物には、混合された成分が付加物または包接体を形成している場合も包含するものとする。

上記のような緊密混合物は、例えば13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類とエーテル化シクロデキストリンとを、これらの少なくとも一方を少なくとも部分的に溶解する溶媒中で接触させ、溶媒を除去することにより得られる。溶媒としては、上記2成分を完全に溶解するものが望ましい。適当な溶媒の例は、水およびメタノール、エタノール、ジオキサン、アセトン等の親水性の有機溶

媒並びにこれらの混合物である。溶解は、室温以下または緩和な加温下に行なう。溶媒の除去は、減圧濃縮または凍結乾燥によるのが好ましい。得られた残留物は、適宜粉碎することができる。なお、エーテル化シクロデキストリンは、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類に対して5倍以上使用するのが適当であり、5または7~200倍使用するのが好ましく、5または8~100倍使用するのがさらに好ましい。

このようにして得られた粉末は、常法により、経口投与または非経口投与(静脈、動脈、皮下、筋肉、腔内、子宮内等)に適当な固体または液体の製剤(例えば錠剤、散剤、顆粒剤、用時溶解剤、液剤、けんやく剤)に調製する。製剤化は、例えばでんぷん、乳糖、デキストリン、マンニト、水等の希釈剤、および滑沢剤、湿潤剤、着香剤、保存剤、色素等を適宜使用して常法により行なう。なお、水溶液は、粉末を経ずに直接両成分を溶解しても得られる。

上記製剤中の13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類の含量は、例えば産婦人科領域、循環器領域、消化器領域、眼科領域等における投与目的、患者の年齢、症状、状態等により異なるが、一般に0.005~500mgである。

[実施例]

以下、実施例によりこの発明をさらに詳細に説明し、試験例によりこの発明の効果を明らかにする。なお、実施例中、化合物は下記の記号で示し、シクロデキストリンの語はCDと略記する。

化合物	名称
A	13,14-ジヒドロ-15-ケートPG, エチルエステル
B	13,14-ジヒドロ-15-ケート-19-メチルPG, エチルエステル
C	13,14-ジヒドロ-6,15-ジケトPG, エチルエステル
D	13,14-ジヒドロ-6,15-ジケート-19-メチルPG, エチルエステル

E	13,14-ジヒドロ-6,15-ジケート-11-デヒドロキシ-11R-メチルPG, エチルエステル
F	13,14-ジヒドロ-15-ケート-16R, S-フルオロPG,
G	13,14-ジヒドロ-15-ケート-20-エチルPGF, α イソプロピルエステル

実施例1

(ジメチル α -CD:化合物D=40:1)

ジメチル α -CD 100mg/mlを含む水溶液(溶液A) 4mlを化合物D 10mgに加え、室温で攪拌して均一な溶液とした後、凍結乾燥して、両成分が緊密に混合した白色の固体を得た。

比較例1

(α -CD:化合物D=40:1)

α -CD 100mg/mlを含む水溶液(溶液X) 4mlを化合物D 10mgに加え、室温で攪拌したが均一な溶液が得られず、固体と液体に分離した。

実施例2

(ジメチル α -CD:化合物D = 20:1)

溶液A 2 mlを用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

比較例2

(α -CD:化合物D = 20:1)

溶液X 2 mlを用いて比較例1と同様に行ない、同様の結果を得た。

実施例3

(ジメチル α -CD:化合物D = 10:1)

溶液A 1 mlを用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

比較例3

(α -CD:化合物D = 10:1)

溶液X 1 mlを用いて比較例1と同様に行ない、同様の結果を得た。

実施例4

(ジメチル β -CD:化合物D = 20:1)

溶液Aの代わりに、ジメチル β -CD 100 mg/mlを含む水溶液(溶液B)を用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

た。

実施例7

(ジメチル α -CD:化合物 = 30:1)

溶液A 3 mlと化合物A、B、C、EおよびFを用いて実施例1と同様に行ない、それぞれ同様な白色の固体を得た。

比較例6

(α -CD:化合物 = 30:1)

溶液X 3 mlと化合物A、B、C、EおよびFを用いて比較例1と同様に行ない、同様な結果を得た。

比較例7(公知技術)

(α -CD:PEG₆ = 30:1)

溶液X 3 mlとPEG₆ 10 mgを用いて比較例1と同様に行なったところ均一な水溶液が得られ、これを凍結乾燥して白色の固体を得た。

実施例8

(ジメチル α -CD:化合物G = 20:1)

溶液A 2 mlと化合物Gを用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

実施例5

(ジメチル β -CD:化合物D = 10:1)

溶液B 1 mlを用いて実施例4と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

比較例4

(β -CD:化合物D = 13.5:1)

溶液Xの代わりに、 β -CD 13.5 mg/mlを含む水溶液(溶液Y) 10 mlを用いて比較例1と同様に行ない、同様の結果を得た。

比較例5

(γ -CD:化合物D = 30:1)

溶液Xの代わりに、 γ -CD 240 mg/mlを含む水溶液(溶液Z) 1.25 mlを用いて比較例1と同様に行ない、同様の結果を得た。

実施例6

(ヒドロキシプロピル β -CD:化合物D = 40:1)

溶液Aの代わりに、ヒドロキシプロピル β -CD 100 mg/mlを含む水溶液(溶液C) 4 mlを用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得

試験例1

(熱安定性試験)

実施例1~5でそれぞれ得られた白色の固体を60℃の恒温槽中で一定時間加熱することにより、熱安定性試験を行なった。その場合の化合物Dの残存率を第1表に示した。

化合物Dの残存量の測定は、次のようにして行なった。すなわち、一定時間加熱した試料を、一定量の蒸留水に溶解し、その一定量をHPLCに供し定量した。HPLCは日立製作所製655A型を用いた。条件は下記の通りである。

検出波長 210 nm

溶媒 CH₃CN:H₂O = 1:1

流量 1 ml/分

カラム ハイパーRP-18、粒子径10 μ m、4×250 mm

手続補正書 (自発)

特許庁長官 殿

昭和 63 年 8 月

18 日

1. 事件の表示

昭和 63 年特許願第 45622 号

2. 発明の名称

13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン
類の安定化

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区高麗橋2丁目31番地

名称 株式会社 上野製薬応用研究所

4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市東区城見2丁目1番61号

ツイン21 MIDタワー内 電話(06)949-1261

氏名 井理士 (6214) 青 山 稔



5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

方式
審査

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

明細書中次の箇所を補正する。

(1)明細書第39頁下から3行の「わかった。」の
後に、以下の文章を挿入する。

「

試験例2

(水溶液での安定性試験)

実施例3および5で得られた白色の固体を蒸留
水に溶解させ、44mg/ml(化合物Dとして4mg
/ml)になるように調整し、密栓バイアル中で一
定時間室温にて放置することにより、安定性試験
を行なった。その場合の化合物Dの残存率を第2
表に示した。

化合物Dの残存量の測定は次のように、HPLC
で内部標準法を用いて行なった。すなわち、一
定時間室温で放置した一定量の試料(水溶液)に内
部標準物質を含むアセトニトリル溶液を一定量加
えてよく攪拌し、その一定量をHPLCに供して
定量した。HPLCは日立製作所製655A型を
用いた。条件は下記の通りである。

検出波長 282nm

溶 媒 CH₃CN:H₂O=3:2

流 量 1ml/分

カラム ハイパーRP-18, 粒子

径19μm 4×250mm

第 2 表

試 料	化合物D残存率(%)			
	室温1日	室温2日	室温3日	室温5日
実施例3の組成物	98.4	96.8	95.9	89.2
実施例5の組成物	99.5	96.6	96.0	91.3

試験例1および2の結果からジメチルα-CDあ
るいはジメチルβ-CDにより化合物Dの安定性
が増していることがわかった。」

以上

手続補正書

特許庁長官 殿

平成1年5月26日

1. 事件の表示

昭和63年特許願第45622号

適

2. 発明の名称

13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン
類の安定化

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 株式会社 上野製薬応用研究所

4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号
ツイン21 MIDタワー内 電話(06)949-1261

氏名 井理士 (6214) 青 山 稔

5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



「試験例3

実施例9で得られた白色の固体を用いて試験例1および2と同様に熱安定性試験と水溶液での安定性試験を行なった。結果を第3表および第4表に示す。

化合物Hの残存量の測定は、次のようにして行なった。すなわち、一定時間加熱した試料の場合は、一定量のアセトニトリルに溶解し、その一定量をHPLCに供して定量した。一定時間室温で放置した試料(水溶液)の場合は、その一定量をそのままHPLCに供して定量した。HPLCは日立製作所製655A型を用いた。条件は下記の通りである。

検出波長 200nm

溶 媒 CH₃CN: H₂O = 3:2

流 量 1ml/分

カ ラ ム Lichro-CART RP-18(Merck社製)、

粒子径10μm、4×250mm

7. 補正の内容

明細書中、次の箇所を補正する。

(1) 昭和63年8月18日付、手続補正書第3頁第5行目「19μm」を「10μm」に訂正する。

(2) 明細書第34頁第8行目と第9行目に間に以下の文章を挿入する。

「H 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16 R,S-フルオロPGF₂αメチルエステル」

(3) 明細書第37頁最下行の次に以下の文章を挿入する。

「実施例9

(ジメチルα-CD: 化合物H = 8:1)

溶液A 4mlと化合物Hを用いて実施例1と同様に行ない、同様な白色の固体を得た。

比較例8

(α-CD: 化合物H = 8:1)

溶液X 4mlと化合物Hを用いて比較例1と同様に行ない、同様な結果を得た。」

(4) 明細書第39頁下から第3行目と第2行目の間に以下の文章を挿入する。

第3表

試料	化合物Hの残存率(%)	
	60℃、5日	60℃、14日
実施例9の組成物	93.3	86.4

第4表

試料	化合物Hの残存率(%)	
	室温1日	室温2日
実施例9の組成物	100	100

試験例4

実施例3で得られた白色の固体を60、70あるいは80℃の恒温槽中で、それぞれ一定時間加熱する事により、熱安定性試験を行なった。結果を第5表に示す。

化合物Dの残存量の測定は、次のようにして行なった。すなわち、一定時間加熱した試料を、内部標準物質を含むアセトニトリルを一定量加えてよく攪拌し、その一定量をHPLCに供して定量した。HPLCは日立製作所製655A型を用いた。条件は下記の通りである。

検出波長 200nm

溶 媒 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=3:2$
 流 量 1 ml/分
 カ ラ ム Lichro-CART RP-18(Merck社製)、
 粒子径 $10\mu\text{m}$ $4\times 250\text{mm}$

第5表

試料	化合物Dの残存率(%)		
	60℃、50日	70℃、28日	80℃12日
実施例3	95.6	95.9	93.9
の組成物			

以 上

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)